

Aus der Dermatologischen Abteilung des
Städt. Krankenhauses Britz in Berlin-Neukölln
Dirig. Arzt: Professor Dr. med. Heinrich Teller

ERGEBNISSE VON HISTOPLASMINTESTUNGEN IN
BERLINER ALLGEMEIN- UND TUBERKULOSEKRANKENHÄUSERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernd Schmidt-Burbach
aus Berlin

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550823_0095

Aus der Dermatologischen Abteilung des
Städt. Krankenhauses Britz in Berlin-Neukölln
Dirg. Arzt: Professor Dr. med. Heinrich Teller

ERGEBNISSE VON HISTOPLASMINTESTUNGEN IN
BERLINER ALLGEMEIN- UND TUBERKULOSEKRANKENHÄUSERN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Bernd Schmidt-Burbach
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier
Referent: Professor Dr. med. Heinrich Teller
Korreferent: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 9.8.68

- A) Einleitung und Problemstellung
- B) Material und Methode
- C) Ergebnisse
- D) Diskussion der Untersuchungsergebnisse
- E) Zusammenfassung
- F) Literaturverzeichnis

A) Einleitung und Problemstellung

I.) Geschichtliches und Epidemiologie

DARLING war der Erste, der das Krankheitsbild der Histoplasmose 1906 in Panama beschrieb. Er glaubte, daß der Erreger ein dem Leishmania-Donovani-Körperchen vergleichbares Protozoon wäre (26, 2). Alle drei Fälle, die er beschrieb, hatten eine disseminierte Histoplasmose, an der sie starben (2).

Im Jahre 1912 erkannte DA ROCHA-LIMA beim Vergleich des Histoplasma capsulatum mit Leishmania, daß Histoplasma capsulatum eine größere Verwandtschaft zum Pilz als zum Protozoon hat (7).

1926 beschrieben W.RILEY und C.J.WATSON einen Fall von Histoplasmose in den USA (2). Das war das erste in den USA bekannt gewordene Auftreten dieser Pilzkrankheit.

Riehl veröffentlichte 1924 die Beschreibung eines Falles von Histoplasmose in Europa, dessen Bedeutung jedoch umstritten ist (2).

Der Beweis für die Pilznatur von *Histoplasma capsulatum* wurde aber erst 1934 durch DE MOMBREUX erbracht, der den Pilz aus Blut- und Milzgewebe eines Kindes züchten konnte, das an einer unbekannten Art von Anämie gestorben war (8).

Seit 1945 hat das Schrifttum über die Histoplasmose durch amerikanische Autoren eine erhebliche Erweiterung erfahren. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Histoplasmose als selten auftretende, immer letal verlaufende Krankheit beschrieben worden. 1945 konnten von PARSONS und ZARAFONETIS aus der gesamten Weltliteratur nur 71 Fälle zusammengestellt werden; davon wurden über 90% in den USA beobachtet (38). Bis 1958 ist insgesamt über 491 Fälle von bewiesenen Histoplasmose-Erkrankungen berichtet worden. Hiervon traten 441 in den USA und nur 50 Fälle (10%) in anderen Ländern auf. Von den 491 Erkrankten waren 121 (26%) weiblichen Geschlechts. 80% der Patienten in den USA und 86% der Fälle in anderen Ländern waren über 10 Jahre alt. Von 1953 bis 1958 wurden 156 Erkrankungen bekannt, von denen 18% tödlich verliefen (16).

Nach Meinung von FURCLOW und anderer liegt die Erklärung des geringen Prozentsatzes von gesicherten Histoplasmose-Erkrankungen außerhalb der USA in dem Nichterkennen des Krankheitsbildes (16).

Erst systematische Untersuchungen über die Ursache tuberkulinnegativer Lungenverkalkungen durch CHRISTIE, PETERSON, PALMER (34), wie auch FURCLOW, HIGH und ALLEN (14) konnten den Nachweis erbringen, daß die Infektion mit *Histoplasma capsulatum* häufiger vorkommt, jedoch in der überwiegenden Zahl der Fälle klinisch unauffällig bleibt. Das schwere, letal verlaufende Krankheitsbild wurde als äußerst selten erkannt. Einen wesentlichen Fortschritt

für die Diagnostik und Möglichkeit breiter Erfassung der Histoplasmose bedeutete die Einführung des Intradermaltestes mit Histoplasmin, den van PERNIS 1941 erstmals anwandte (56). Das Histoplasmin ist ein Antigen, das durch Kultivierung von *Histoplasma capsulatum*-Stämmen auf einem Wachstumsmedium gewonnen wird.

Es war schon lange bekannt, daß Kalkherde der Lunge in bestimmten Gegenden, hauptsächlich im Zentralgebiet der Vereinigten Staaten von Amerika, viel zahlreicher waren als anderswo. Solche Fälle reagierten häufig negativ auf Tuberkulin. Nach den Erfahrungen der Tuberkuloseforschung war es nicht möglich, die große Zahl tuberkulinnegativer Lungenverkalkungen als anergische, beziehungsweise vollständig abgeheilte Tbc zu bezeichnen. Die Annahme einer tuberkulosefremden Ätiologie drängte sich auf (26).

CHRISTIE und PETERSON (6) führten 1945 Untersuchungen in den östlichen Zentralgebieten der USA durch und konnten nachweisen, daß in diesem Gebiet die benigne Form der Histoplasmose weitaus die wichtigste Ätiologie nichttuberkulöser Kalkherde darstellt. Im ganzen wurden über 2 000 Kinder untersucht, wobei die Zahl der Kalkherde sich als dreimal größer erwies als die der positiven Tuberkulinreaktionen. Von den Kindern mit Kalkherden reagierten 87 % positiv auf Histoplasmin und nur 19 % positiv auf Tuberkulin. Bei den Kindern ohne Kalkherde war die Histoplasminreaktion bei 48 % positiv.

Ähnliche Untersuchungen hat PALMER (35) bei mehr als 10 000 Krankenschwestern aus dem Gesamtgebiet der USA durchgeführt und im wesentlichen die gleichen Resultate erhalten.

Auch FURCOLOW, HIGH und ALLEN (14) konnten auf Grund analoger Untersuchungen bei mehr als 17 000 Einwohnern von Kansas City, hauptsächlich Kindern, die Resultate von CHRISTIE und PALMER bestätigen. Die Tatsache, daß die

meisten Infektionen mit dem *Histoplasma capsulatum* im Kindesalter und bei der Landbevölkerung beobachtet wurden, erweckte bereits frühzeitig neben anderen Hinweisen den Verdacht, daß der Pilz im Staub vorkommt und es sich bei der Histoplasmose um eine Schmutzinfektion handelt.

Seither sind in fast allen Ländern der Erde Hautteste mit dem Histoplasmin durchgeführt worden, und es wurde festgestellt, daß die Infektion mit dem Pilz nicht auf Nord-, Mittel- und Südamerika beschränkt ist, sondern auch in anderen, überwiegend warmen Gebieten der Erde mit mittlerer bis hoher Luftfeuchtigkeit vorkommt. Eine besondere Fundgrube waren dabei die Lungensanatorien (24,32,30,1, 57,52), wie wir aus den Untersuchungen von FURCOLOW (17) und anderen wissen. Auffallend ist jedoch, daß Europa nach den bisherigen Untersuchungen kaum Krankheitsfälle aufzuweisen hat. Bei den vier in Deutschland publizierten Fällen handelt es sich ausnahmslos um Menschen, die aus verseuchten, außereuropäischen Ländern heimkehrten (3).

Aus dem Jahre 1966 liegt aus der Tschechoslowakei eine Arbeit von KANYCH (30, 31) vor. Hier wurden 2 007 Insassen von Lungensanatorien sowohl mit Histoplasmin als auch mit Blastomycetin, Coccidioidin und Paracoccidioidin getestet. Mit Histoplasmin zeigten 20, mit Coccidioidin 34, mit Blastomycetin 20 und mit Paracoccidioidin 5 Patienten eine positive Reaktion, wobei der Autor jedoch die 5 mit Paracoccidioidin erhaltenen Befunde skeptisch beurteilt.

Die Histoplasmose ist keine contaginöse Krankheit, wird also nicht von Mensch zu Mensch übertragen. Sie tritt in bestimmten Teilen unserer Erde gehäuft auf und befällt den Menschen von einem saprophytischen Reservoir des Fungus im Boden oder dessen organischen Trümmern in der Natur (FURCOLOW) (16). Die Sporen der Fungi sind fast gewichtslos und schweben daher leicht in der Luft. Die Infektion erfolgt ausschließlich auf dem Luftwege. Eintrittspforte ist der Respirationstrakt, wofür auch die beherrschende Häufigkeit der Lungenbefunde spricht (39).

Die Sporen des *Histoplasma capsulatum* haben eine große Resistenz gegen Austrocknung. Eine weitere wichtige Eigenschaft des Pilzes ist es, antibiotisch wirksame Stoffe zu produzieren, mit denen er das Wachstum von anderen Fungi beziehungsweise Bakterien verhindert und so die Überlebensmöglichkeit der Sporen verbessert (16). Es scheint auch, daß relativ hohe Temperaturen und ein Feuchtigkeitsgehalt der Luft um 100% wichtige Lebensvorbedingungen sind.

Der Prozentsatz von positiven Histoplasmin-Hauttestungen ist in ländlichen Bezirken weitaus höher als in den Städten. In den USA wurden Untersuchungen an Kleinkindern durchgeführt (15), von denen eine Gruppe bereits einmal auf einer Farm gewesen war, die zweite jedoch nicht. Die Zahl der positiven Hauttestewar in der ersten Gruppe weitaus höher als in der zweiten. Außerdem zeigte sich eine direkte Abhängigkeit zwischen der Anzahl der auf der Farm verbrachten Wochen und dem positiven Prozentsatz des Histoplasmin-Hauttestes.

Die Altersdisposition der Erkrankung hat ihr Maximum im 1. und zwischen dem 45. und 65. Lebensjahr, wobei die Häufung im 1. Jahr sicher einer Erstinfektion zuzuschreiben ist, nach der es häufig zu einer Aussaat des Pilzes im Körper kommt (29). Das Maximum zwischen 45 und 65 scheint jedoch auf einer Reinfektion zu beruhen (16, 28).

II. Diagnostik der Histoplasmose.

Das klinische Erkennen der Histoplasmose ist nicht leicht. Die Differentialdiagnose zwischen Histoplas-

mose und den ihr ähnelnden Erkrankungen wie Tuberkulose, Coccidioidomykose, Blastomykose und Paracoccidioidomykose ist ohne immunbiologische Verfahren kaum möglich. Auch sind zahlreiche Fälle von Mykose-Doppelinfectionen und Kombinationen von Mykosen mit Tuberkulose, Lymphogranulomatose und chronischen Infektionskrankheiten bekannt (4, 12, 19, 13). Als wichtigste diagnostische Mittel dienen bei der Schwierigkeit des Erregernachweises in vivo:

- 1.) Der Histoplasmin-Hauttest
- 2.) Der Präzipitationstest
- 3.) Die Komplement-Bindungs-Reaktion
- 4.) Die röntgenologische Untersuchung.

Die Wertigkeit dieser Verfahren wollen wir hier kurz andeuten.

1.) Der Histoplasmin-Hauttest:

Histoplasmin ist ein Antigen, das durch Kultivierung von *Histoplasma capsulatum*-Stämmen gewonnen wird. Der Intracutanealtest mit dem Antigen beruht auf der Tatsache, daß die Gewebe nach einer Infektion mit dem Pilz gegen das Histoplasmin empfindlich werden; dies tritt schneller ein, als die Entwicklung von Antikörpern im Blut (47,21,22). Die Spezifität und die Technik des Histoplasmin-Hauttestes für die Histoplasmosis ist etwa die gleiche wie die des Tuberkulintestes für die Tuberkulose (37). Im positiven Fall tritt innerhalb von 48 Stunden nach dem Test eine Induration mit oder ohne Erythem auf, die ihr Maximum nach etwa zwei Tagen erreicht. Die Reaktion tritt unabhängig davon auf, ob eine Infektion vorliegt oder vorgelegen hat. Daher wird der Histoplasmin-Hauttest im allgemeinen auch nur als Suchtest benutzt, um dann im positiven Falle weitere immunbiologische Tests zur Feststellung der Aktivität auszuführen (58).

Der Test hat jedoch, wie jeder biologische Test, seine Mängel. Beispielsweise können Infektionen mit gruppenverwandten Arten des Pilzes auch einen positiven Hauttest hervorrufen (44). Deshalb empfiehlt es sich bei positivem Histoplasmin-Hauttest zum **Ausschluß** einer Kreuzreaktion mit den entsprechenden Antigenen der am nächsten verwandten Pilze wie *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* und *Paracoccidioides brasiliensis* nachfolgend entsprechende Tests durchzuführen. Diese Untersuchungen werden analog dem Histoplasmin-Hauttest ausgeführt.

Eine andere Unsicherheit besteht darin, daß gelegentlich bei negativem Hauttest eine Histoplasmose vorliegen kann, wie es bei der disseminierten Histoplasmose und schwerkranken Patienten einigemal beobachtet wurde (18, 44).

Bei akuter Lungenhistoplasmose war der Test in 100 %, bei 108 Fällen von chronischer Histoplasmose in 83 % positiv. Demgegenüber waren zwei Wochen nach der Infektion nur 14 % in der Komplement-Bindungs-Reaktion positiv, nach drei Wochen 66 %, nach vier Wochen 86 %, nach über einem Monat fast 100 %. Aus einer anderen Arbeit (41), in der bei 123 Patienten mit einer inaktiven oder chronischen Lungenhistoplasmose die Erreger postoperativ in Gewebsschnitten nachgewiesen wurden, geht hervor, daß 97 % der Fälle im Histoplasmin-Hauttest, serologisch jedoch nur 48 % positiv waren. Man kann also sagen, daß ein negativer Hauttest eine Lungenhistoplasmose ausschließt. Deshalb sollte dieser Test nach Ansicht mehrerer Autoren bei allen Patienten mit Lungeneinzelherden generell durchgeführt werden (20).

Eine positive Tuberkulinreaktion, eine aktive Tuberkuloseinfektion oder die aktive Immunisierung durch die BCG-Impfung können den Histoplasmin-Hauttest in seinem Ergebnis

nicht beeinflussen; das gleiche gilt für die umgekehrte Situation.

2.) Der Präzipitationstest:

Die Diagnose einer Histoplasmose kann zuverlässig erst durch den Nachweis der Erreger erbracht werden. Ein solcher Nachweis ist jedoch sehr schwierig zu führen. Um die Krankheitsstadien einer Infektion zu beurteilen, empfehlen sich der Präzipitationstest und die Komplement-Bindungs-Reaktion (25,21,59). Der Präzipitationstest wird ein bis zwei Wochen nach der Infektion positiv und bleibt es für fünf bis acht Monate (61). Der Hauttest ist nur dann ein brauchbarer Indikator einer beginnenden Erkrankung, wenn man den Umschlag einer vorher negativ gewesenen Reaktion in eine positive beobachten kann.

3.) Die Komplement-Bindungs-Reaktion (KBR):

Da der Antikörper-Titer im Blut erst langsam ansteigt (18), finden wir zwei Wochen nach der Infektion erst bei 14% der Patienten eine positive KBR. Nach der fünften Infektionswoche ist der Befund dann fast bei 100% positiv. Bei komplikationsfreiem Heilungsverlauf wird die KBR wieder negativ. Bei einer Verschlechterung des Krankheitsbildes nimmt der Titer zu. Also hat die KBR bei der Histoplasmose nicht nur diagnostischen, sondern auch prognostischen Wert (18). Von einigen Autoren wird die KBR als Verlaufskontrolle und als Suchtest bei Lungenerkrankungen empfohlen (32, 59). Kreuzreaktionen der KBR zwischen *Histoplasma capsulatum* und *Coccidioides immitis* sind selten, zwischen *Histoplasma capsulatum* und *Blastomyces dermatitidis* öfter beobachtet worden.

4.) Die röntgenologische Untersuchung:

Die Klinik der Histoplasmose hat gezeigt, daß nicht, wie bis vor kurzem angenommen wurde, alle in der Lunge vorkommenden Kalkherde auf einer Tuberkulose beruhen (45). Außer der Histoplasmose können auch die Blastomykose, Coccidioidomykose, Aktinomykose und Kryptokokkose Röntgenbilder erbringen, die denen der Tuberkulose oder eines Lungentumors ähnlich sind (53,12,41).

Ein Befall der Lungen tritt in über 50% der Fälle, die sich mit *Histoplasma capsulatum* infiziert haben, auf. Man kann nach Meinung von E.SCHWARZ (53) die Lungenveränderungen in vier Hauptgruppen unterteilen:

- a.) Den Primärkomplex,
- b.) die disseminierten Verkalkungen,
- c.) die chronischen Veränderungen,
- d.) der verheilte Lungenbefund.

a.) Der Primärkomplex bei der Histoplasmose

besteht röntgenologisch aus einem calcifizierten Focus im peripheren Lungenparenchym, meist in den unteren zwei Dritteln der Lungenlappen. Radiologisch kann man diese Primärherde kaum von denen der Tuberkulose unterscheiden (42). In endemischen Gebieten müssen Verkalkungen der Lunge, verbunden mit einem positiven Histoplasmin-Hauttest, die Diagnose Histoplasmose fast sicher machen. Die Verkalkungen in den Hiluslymphknoten, die zum Primärkomplex gehören, sind denen der Tbc sehr ähnlich. Meist sind jedoch die Lymphknoten bei der Pilzerkrankung stärker vergrößert (42).

b.) Die disseminierte Form des Lungenbefalls

tritt bei Patienten auf, die im akuten Stadium der Erkrankung sind. Sie wird im allgemeinen bei der epidemischen

Form der Histoplasmose beobachtet. Sie kann letal enden. Die erbsenförmigen, schwach begrenzten Infiltrationen sind über beide Lungenfelder verstreut. Wenn der Lungenbefall fortschreitet, resultieren röntgenologische Verdichtungen ähnlich einem Tumor. Der Zerfall des Lungenparenchyms führt dann zu großen Kavernen, die umgeben sind von pneumonischen Verdichtungen und fibrotischen Veränderungen. Damit ist

c.) das chronisch fibro-kavernöse Stadium

der Erkrankung erreicht. Dieses Stadium ist sehr schwer von neoplastischen und tuberkulösen Veränderungen abzugrenzen. Es sind auch Fälle beobachtet worden, bei denen nebeneinander histoplasmotische, tuberkulöse und tumoröse Lungenveränderungen vorkamen. - Die histoplasmotischen Kavernen sind wie bei der Tuberkulose an den Spitzenfeldern oder etwas unterhalb davon lokalisiert.

d.) Der verheilte Lungenbefund

ist gekennzeichnet durch intrathorakale Verkalkungen, die circa zwei bis fünf Jahre nach der Infektion auftreten (45). Obwohl der Wert dieser intrathorakalen Verkalkungen für die Diagnose der Histoplasmose infolge ihres späten Auftretens gering ist, gibt es Fälle, in denen ihr Nachweis wichtig ist.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Histoplasmose oft dieselben Röntgenveränderungen zeigt wie eine Tbc oder ein Lungentumor. Das heißt, wir finden große Rundherde, Infiltrationen, Kavernen mit Flüssigkeitspiegel, Hilusvergrößerungen, miliare Herde und Bronchiektasen. Pleuraergüsse sind bei der Histoplasmose nur selten beobachtet worden.

III.) Differentialdiagnose

Die symptomlose Histoplasmose, die 80% der Fälle ausmacht, entgeht der Diagnose, da der Infizierte sich nicht krank fühlt.

Das klinische Bild der akuten Lungenhistoplasmose ähnelt differentialdiagnostisch der bakteriellen Pneumonie, der primär-atypischen Pneumonie, anderen Pilzkrankungen, Bronchiektasen und Tumoren (12,19,43,13).

Die disseminierte Histoplasmose ist schwer zu unterscheiden von neoplastischen und anderen systemischen Erkrankungen, die mit Fieber und Bakteriämie einhergehen. Hierbei können alle Organe befallen sein. Eine Haut- und Schleimhautbeteiligung ist nicht so häufig wie beispielsweise bei der Blastomykose. Bevorzugt erkranken die Schleimhäute der Mund- und Rachenhöhle. Die Hautveränderungen sind meist ulcerös. Eine primäre cutane Histoplasmose wurde noch nicht beobachtet.

Das Bild der chronischen Lungenhistoplasmose ist gekennzeichnet durch Kavernenbildung in der Lungenspitze und durch das Vorhandensein der Parasiten im Sputum. Ihr Verlauf ist im allgemeinen weniger progredient als der der Tuberkulose und kann über Jahre hinaus stationär bleiben. Die Abgrenzung gegenüber der Tbc ist hierbei besonders schwierig (54, 42).

IV.) Problemstellung

Von der Tatsache ausgehend, daß in Deutschland systematische Reihenuntersuchungen auf Histoplasmose

mittels des Histoplasminhauttestes bisher nur einmal, und bei einem relativ kleinen Material erfolgte, haben wir entsprechende Untersuchungen in etwas größerem Rahmen in Berliner Krankenhäusern durchgeführt, wobei wir einen besonderen Schwerpunkt auf die Untersuchungen des Patientengutes von Tuberkulose Krankenhäusern legten. Wir wollten damit einen Beitrag zu der Frage der möglichen Histoplasmose-Ausbreitung auch in Deutschland erbringen.

B) Material und Methode

I.) Untersuchungsgut und Antigenherstellung

Es wurden 1 005 Patienten aus drei Berliner Krankenhäusern mit dem Antigen Histoplasmin getestet. Das Antigen erhielten wir vom Laboratorium für medizinische Mykologie Prag 10, Srobarova 48, CSSR. Dieses Antigen ist auf den Standard der Biological Preparation Laboratories Rockville, Maryland, USA eingestellt.

Seine Herstellung unterliegt folgendem Verfahren:

Das Antigen wird durch drei bis fünf Monate währende Kultivierung von *Histoplasma capsulatum* Stämmen auf einem sogenannten SMITH-Medium (50) gewonnen.

Zur Konservierung wird das Antigen mit Merthiolat 1: 10 000 versetzt.

Darauf wird eine

- 1.) Unschädlichkeitskontrolle durch dreimalige i.p. Injektion von je 1ml des Filtrates bei Meerschweinchen,
- 2.) eine Wirksamkeitskontrolle an hyperimmunisierten Kaninchen durchgeführt.

Die Untersuchten waren im Alter von zwei bis neunzig Jahren, wobei die meisten der Patienten ein Alter von circa 60 Jahren aufwiesen. (Siehe fabelle I).

Zwei der drei Krankenhäuser waren Lungenheilanstalten, das andere ein Fachkrankenhaus mit einer dermatologischen, inneren und chirurgisch-orthopädischen Abteilung.

In letzterem wurden insgesamt 217 Patienten, in den Lungenheilanstalten 788 Patienten untersucht. Hier war es auch möglich 38 Kinder unter 12 Jahren mit dem Histoplasmin zu testen. Dies erschien uns insofern bedeutungsvoll, als bei dieser Altersgruppe ein vorausgegangener Auslandsaufenthalt in Gebieten, in denen Histoplasma capsulatum nachgewiesen wurde, unwahrscheinlich ist.

Von den untersuchten Patienten wiesen 772 (77%) einen Lungenbefund auf, der bei 653 Fällen (65%) durch Tbc bedingt war.

Die Untersuchungen in Lungenheilanstalten erschienen uns deshalb wichtig, weil das Krankheitsbild der Histoplasmosis dem der Tuberkulose ähnelt und in Deutschland bisher nur wenige einschlägige Berichte über Untersuchungen auf Histoplasma capsulatum bei verdächtigen Lungenbefunden vorliegen.

Alter der Patienten in Jahren	Anzahl der Patienten
----------------------------------	-------------------------

0 - 10	33
11 - 20	48
21 - 30	130
31 - 40	92
41 - 50	125
51 - 60	218
61 - 70	254
71 - 80	81
81 - 90	24

Altersverteilung der mit Histoplasmin ge-
testeten Patienten.

Tabelle I

II.) Technik des Histoplasmin-Testes

Wir injizierten bei der Histoplasmin-Testung 0,1ml eines standardisierten Antigens in der Verdünnung 1: 100 in die Haut des Oberarmes beziehungsweise der Schulter. Wenn die Einspritzung richtig vorgenommen wird, muß sich eine kleine Quaddel bilden, deren Größe mit der Tiefe der Injektion variiert.

Bei nicht sensibilisierten Personen ruft der Test im allgemeinen keinerlei Reaktionen hervor. Um etwaige Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber dem Lösungsmittel der phenolisierten physiologischen Vaccine auszuschließen, wurde grundsätzlich das Lösungsmittel mitgetestet.

Der Test wird nach 48 Stunden abgelesen. Als positiv wird er gewertet, wenn eine Induration von 5 mm oder mehr palpabel ist. Ein Erythem kann, muß aber nicht vorhanden sein. Als verdächtig betrachtet man eine Induration unter 5 mm mit oder ohne Rötung, oder eine alleinige Rötung über 5 mm. Eine negative Reaktion zeigt keine Infiltration, kann aber ein Erythem mit einem Durchmesser unter 5 mm haben (37, 36). Dieser Beurteilungsschlüssel hat sich jedoch in jüngster Zeit als relativ grob erwiesen. EDWARDS (37) und MANYCH (31) sehen bei der Histoplasmin-Testung eine Induration von mindestens 8 mm als spezifisch an. Verhärtungen mit einem Durchmesser von 5 bis 8 mm werden als Kreuzreaktion gedeutet.

Bei der Testung mit Coccidioidin, Blastomycetin und Paracoccidioidin gilt eine Induration von 7 mm bereits als spezifisch. Um bei Histoplasmin-Testungen mit einem Indurationsbereich über 5 mm festlegen zu können, ob hier nicht eine Kreuzreaktion durch Pilz- Stämme vorliegt, wurden diese Fälle zusätzlich noch mit Coccidioidin,

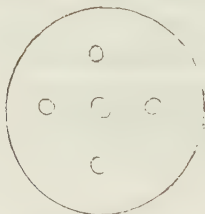
Blastomycetin und Paracoccidioidin-Antigenen, die ebenfalls auf den Standard der Biological Preparation Laboratories, Rockville, Maryland, USA eingestellt wurden - getestet. Wo möglich wurde nach Ablauf von wenigstens vier Wochen in diesen Fällen ein nochmaliger Hauttest mit allen vier Antigenen durchgeführt.

III.) Technik des Präzipitationstestes

Die Gewinnung des Antigens für den Präzipitationstest ist analog dem auf Seite 14 Beschriebenen. Bewährt hat sich das Diffusionsverfahren auf Agar-Platten nach OUCHTERLONY.

Angaben zur Herstellungstechnik der Agar-Platten finden sich in den Laboratoriumsblättern für die medizinische Diagnostik Behringwerke AG Marburg/Lahn, Mai 1964 Seite 6 (55).

In die ausgegossenen Platten werden jeweils 5 gleich große Löcher gestanzt, (Siehe Abb.) wobei darauf geachtet werden muß, daß der Abstand vom zentralen Loch 7 mm beträgt.



Soll ein Serum gegen verschiedene Antigene geprüft werden, so wird in das mittlere Loch das zu untersuchende Serum einpipettiert, (4 Tropfen). In die übrigen Ausstanzungen gibt man die Antigene (je 2 Tropfen), in unseren Falle

also Histoplasmin, Blastomycetin, Coccidioidin und Paracoccidioidin. Wenn dagegen mehrere Seren gegen ein Antigen getestet werden, dann wird in das zentrale Loch das Antigen (4 Tropfen) gegeben und in die übrigen Ausstanzungen werden die Seren der zu untersuchenden Patienten (je 3 Tropfen) gebracht. Man bedeckt nun die Petrischalen, um ein Austrocknen des Agar-Gels zu verhindern und läßt sie zwei bis drei Tage bei Raumtemperatur stehen.

Beim Ablesen kann man bis zu sechs verschiedene Präzipitationslinien unterscheiden, von denen jede eine bestimmte Bedeutung hat. Unter Hinweis auf die Arbeit von Douglas CC. HEINER (21) sollen hier nur kurz die Unterschiede der einzelnen Linien dargelegt werden.

Die sogenannte m-Linie wird nicht nur bei allen an Histoplasmose Erkrankten gefunden, sondern auch bei Menschen, die vorher mit Histoplasmin intradermal getestet wurden. Deshalb empfiehlt es sich, das zu untersuchende Blut entweder vor dem Hauttest abzunehmen oder, wie wir es getan haben, circa fünf Wochen nach dem Test. Zu diesem Zeitpunkt hat sich die durch eine Histoplasmin-Hauttestung ausgelöste Produktion präzipitierender Antikörper im Blut zurückgebildet (47, 21, 22).

Die h-Linie wird ausschließlich bei erwiesenen Histoplasmose-Fällen gefunden.

X- und y-Linien sind inkonstant; wenn sie aber vorhanden sind, sprechen sie für eine Erkrankung.

Die c-Linie tritt als Kreuzreaktion sowohl bei der Histoplasmose, als auch bei der Blastomykose oder Coccidioidomykose auf; sie kann somit als gruppenspezifisch gewertet werden.

Die n-Linie dagegen ist unspezifisch.

C) Ergebnisse

Von den 1 005 Patienten reagierten im Histoplasmin-Hauttest 8 Patienten positiv.

Wir geben nachfolgend Auszüge aus den Krankengeschichten dieser acht Patienten, jeweils ergänzt durch unsere spezifischen Untersuchungsergebnisse, an.

Fall I :

Frau L.B., geb. 10. 12. 1918

F.A.: Vater 68jährig an aperter Lungen Tbc 1955 verstorben.
Bruder starb 40jährig an L-Tbc, Schwester liegt mit
einer L-Tbc im Khs.

Geograph. A.: Pat. war einmal in Italien

Diagnose vom 2. 2. 66: Ältere, jetzt inaktive, bilaterale
OG Tbc mit breiter Pleurakuppenschwiele re.nach Pneumotho-
raxbehandlung. Zustand nach bilateraler Halslymphknoten-Tbc
1944-1947.

Röntgenbefund:

Die Thoraxaufnahme zeigte in beiden Spitzen OG der Lungen,
die Reste einer früher durchgemachten Tbc in Form indurierter
prod..Herde, und cirrhotischer Veränderungen. Über der re.
Lungenspitze war eine zwei QF breite Pleuraschwarte sicht-
bar. Der MM war bei 1 TE positiv. Alle Sputumuntersuchungen
blieben mikroskopisch und kulturell TB negativ.

Eigene Untersuchungen:

- 1.) Histoplasmin-Hauttest (1:1000), abgelesen 48^h nach der
Injektion: Erythem 6x6 mm
Induration 6x6 mm
Kontrolle negativ
- 2.) Präzipitationstest: (Serum gegen Antigen geprüft):

Histoplasmin	: neg
Coccidioidon	: neg
Blastomycetin	: neg
Paracoccidioidin	: pos

Eine Hauttestung mit den anderen drei Antigenen wurde uns
von der Pat. nicht gestattet.

Fall II :

Frau I.B., geb. 18. 6. 1930

Soz. A.: Beruf Kassierererin

Geograph. A.: Pat. war 1953 in der Tschechoslowakei.

A. der Tbc:

1950 Feststellung der Lungen-Tbc. Im Januar 66 erfolgte Oberlappenresektion re.

Lungenbefund:

Auscult.: Über dem re. OG grob- bis kleinblasige Rg's. Diagnose vom 11. 1. 66: Prod. cav. OG. Tbc re.

Tuberkulintest: 0,1 TE pos. Sputumbefund: immer neg.

Rö. Thoraxübersicht vom 4. 1. 66:

Lunge re. in den Spitzen und im OG mehrere lateral gelegene, kleinfleckige Einlagerungen: zahlreiche Aufhellungsfiguren.

Rö. Thoraxübersicht vom 5. 2. 66:

Zustand nach Oberlappenresektion re. Verschattungen in den UF noch nachweisbar.

Path. anat. Befund vom 20. 1. 66:

Es wurden von dem Präp. Stufenschnitte hergestellt. Hier findet man in verschiedenen Abschnitten in der Submucosa der Bronchialschleimhaut, teilweise auch in den Schleimdrüsen epitheloidzellige Knötchen mit reichlichen Riesenzellen vom Langhans'schen Typ. Es handelt sich um eine Schleimhaut-Tbc in der miliaren Form.

Diagnose des Path. Inst. vom 15. 2. 66:

Rechter Lungenoberlappen mit exazerbierter, teilweise verkäsender Tbc im Spitzenbereich, und zum Teil schwieriger fibroelastischer Indurats. der Nachbarschaft, mit begleiten-

der adhärenter Pleuritis.

Eigene Untersuchungen:

- 1.) Histoplasmin-Hauttest (1:100), abgelesen 48^h nach der
Injektion: Erythem : 9x9 mm
Induration : 7x7 mm
Kontrolle : neg
- 2.) Hauttestung mit vier Antigenen (1:100). Abgelesen nach
48^h :

	<u>Erythem</u>	<u>Induration</u>
Histoplasmin	: 10x10	6x6
Coccidioidin	: ----	---
Blastomycetin	: 4x4	4x4
Paracoccidioidin	: ---	---
Kontrolle	: ---	---

- 3.) Präzipitationstest (Serum gegen Antigen geprüft):

Histoplasmin	: pos (schwach)
Coccidioidin	: neg
Blastomycetin	: neg
Paracoccidioidin	: neg

Fall III:

Herr H.H., geb. 18.2.1908

Pat. hatte keinen Lungenbefund. Er war wegen einer Poly-
arthrititis stationär in die Chir.-Orthop. Abt. eingewiesen.

Soz. A.: Beruf Maurer

Geograph. A.: Pat. war 1943 in der UdSSR (Kaukasus).

Eigene Untersuchungen:

- 1.) Histoplasmin-Hauttest (1:100), abgelesen 48^h nach der
Injektion: Erythem : 8x8 mm
Induration : 5x5 mm
Kontrolle : neg

2.) Hauttestungen mit vier Antigenen (1:100), abgelesen nach 48^h :

<u>(in mm)</u>	<u>Erythem</u>	<u>Induration</u>
Histoplasmin	: 7x7	6x6
Coccidioidin	: ---	---
Blastomycetin	: ---	---
Paracoccidioidin	: 5x5	5x5
Kontrolle	: ---	---

3.) Präzipitationstest (Serum gegen vier Antigene geprüft):

Histoplasmin	: neg
Coccidioidin	: neg
Blastomycetin	: neg
Paracoccidioidin	: neg

Fall IV :

Herr R.K., geb. 15. 4. 1906

Geograph. A.: Pat. war in Griechenland, Jugoslawien und Polen.

Vorläufige Diagnose :

Alte exazerbierte, doppelseitige, prod- cirrhot., zum Teil exsud.- cavernöse Lungen-Tbc mit einzelnen Streuherden in beiden Unterfeldern. Pleura-Zwerchfelladhäsionen re; Emphyselembromchitis; unspez. Pneumonie ll.

Röntgen-Thoraxübersicht vom 30. 12. 65:

Oberhalb des re. Zwerchfell ist eine nicht gut abgrenzbare Verschattung. Der re. Sinus p.-o. ist verblödet. Im re. OG, zum Teil auch im MG finden sich streifige und fleckige Zeichnungen und bronchiektatische Veränderungen. Im li. OG sind ziemlich alte, z. T. auch frische exsud. Veränderungen. In den OG sind mehrere Aufhellungsfiguren nachweisbar; in den MG wie z. T. auch in den UG sind einzelne Streuherde zu finden.

Röntgen-Thoraxübersicht vom 16. 2. 66:

Die Infiltration in den beiden OP, zumindest im re. OP, haben an Ausdehnung zugenommen. Das Exsudat re. ist hämorrhagisch.

Diagnostik :

Sputum färberisch neg., kulturell einmal pos. (Hohnkult. pos., Kirchnerkult. neg.), dreimal neg., TM war erst bei 10 TE pos.

Bronchoskopie vom 15. 3. 66:

Erhebliche quer-ovale Einengung des re. Oberlappenbronchus von caudal her; stärkere entzündliche Veränderungen des Segmentbronchus; Schleimhaut des re. Bronchialsystems etwas entzündlich verändert. Beiderseits Ablagerungen von glasig-schleimigen Sekret.

Path. Befund vom 17. 3. 66:

Material: 1.) Plattenepithel aus dem Oberlappenabgang re.

2.) Plattenepithel aus dem Abgang des Segmentbronchus sechs, re.

ad 1.) Im Untersuchungsmaterial findet man histologisch an Stufenschnitten ein Stückchen einer Bronchialschleimhaut mit zelltyp. Zylinderepithel an der Oberfläche, mit Bündeln glatter Muskelfasern und einem Komplex sekretgestauter Bronchialdrüsen in der Submucosa. An einer Stelle kann man eine beginnende Plattenepithelmetaplasie des Bronchialepithels erkennen. Ein Hinweis für Tbc oder Tumor findet sich nicht.

- ad 2.) An Stufenschnitten finden sich neben Sekret und Blut, untermischt von zahlreichen abgeschilferten, zelltyp. Bronchialepithelien kleine oberflächliche Stückchen einer Bronchialschleimhaut mit zelltyp. Zylinderepithel und unauffälliger gering ödematös aufgelockerten Submucosa. Ein Hinweis für Tbc oder Tumor ergibt sich nicht.

Eigene Untersuchungen:

- 1.) Histoplasmin-Hauttest (1:100), abgelesen nach 48^h.
- | | |
|------------|------------|
| Erythem | : 10x10 mm |
| Induration | : 6x6 mm |
| Kontrolle | : --- |
2. Hauttestung mit vier Antigenen (1:100), abgelesen nach 48^h.

<u>(in mm)</u>	<u>Erythem</u>	<u>Induration</u>
Histoplasmin	: 9x9	6x6
Coccidioidin	: ---	---
Blastomycetin	: 5x5	---
Paracoccidioidin	: 2x2	---
Kontrolle	: 2x2	---

- 3.) Präzipitationstest (Serum gegen vier Antigene geprüft):

Histoplasmin	: neg
Coccidioidin	: neg
Blastomycetin	: neg
Paracoccidioidin	: neg

Fall V :

Herr H.M., geb. 28. 5. 1933

F.A.: Vater, Schwager haben eine Lungen-Tbc.

Soz. A.: Beruf Kraftfahrer

Geograph. A.: Pat. war mehrmals in den Benelux-Staaten, Italien, Frankreich und Skandinavien.

Entlassungsdignose:

Bilaterale prod. cirrh. Lungen-Tbc mit großer Caverne im li. Spitzen-OG.

Der MM war bei 0,1 TE pos. Letzter Tb B Nachweis erfolgte am 5. 11. 65; danach war der Nachweis zweimal neg.

Erste Feststellung der L-Tbc erfolgte 1954.

Röntgen-Thoraxübersicht vom 2. 11. 65:

Beide Hili etwas vergrößert mit alten härteren, fleckig-streifigen Zeichnungen. Inhomogene fleckig-streifige Trübung in beiden Spitzen-OG, re. stärker al li. Im li. Spitzen-OG infraclaviculär findet man eine etwa Markstückgroße, dünn-scharfwandige Cavernen-verdächtige Ringfigur. Vermehrte Lungenzeichnung bds. Die Tomographie beider Spitzen-OG zeigt re, außer einer bronchiektatischer Zeichnung keine sichere Cavernisierung, hingegen li. in 10 cm Tiefe eine etwa pflaumengroße Caverne.

Eigene Untersuchungen:

1.) Histoplasmin-Hauttest (1:100), abgelesen nach 48^h.

Erythem	: 5x5 mm
Induration	: 15x15mm
Kontrolle	: neg

2.) Präzipitationstest (Serum gegen vier Antigene geprüft):

Histoplasmin	: neg
Coccidioidin	: neg
Blastomycetin	: neg
Paracoccidioidin	: neg

Eine Hauttestung mit den anderen Antigenen wurde uns von dem Pat. nicht gestattet.

Fall VI :

Frau E. P., geb. 23. 4. 1892

F. A.: Ehemann hatte Tbc

Geograph. A.: Pat. war in der UdSSR, Ungarn, Polen und CSSR.

Bei der Pat. ist eine chron. asthmoide Emphysebronchitis bekannt; es bestehen zystische und fibrotische Lungenveränderungen. Für eine aktive Tbc fanden wir keinen Anhalt.

Über beiden Lungen ließen sich außer trochenen RG's reichlich mittel- bis grobblasige RG's auskultieren.

Röntgenologisch stellten sich in beiden OG supra-, retro- und infraclaviculär kleinherdige Verdichtungen ohne Anhalt für Einschmelzungen dar, außerdem kleinere pneumonische Infiltrationen im re. OG und MG, sowie eine Pleuraadhärenz im medialen Bereich des Zwerchfells li.

Bei der am 29. 11. 65 durchgeführten Bronchoskopie fand sich für einen spez. Schleimhautprozess kein Anhalt. Es konnten im Sputum und Magensaft keine Tbc Bakterien nachgewiesen werden. Der MM fiel erst bei 10 TE pos. aus.

Eigene Untersuchungen :

1.) Histoplasmin-Hauttest (1:100), abgelesen nach 48^h.

Erythem	: 5x5 mm
Induration	: 5x5 mm
Kontrolle	: neg

2.) Hauttestungen mit vier Antigenen (1:100), abgelesen nach 48^h.

<u>(in mm)</u>	<u>Erythem</u>	<u>Induration</u>
Histoplasmin	: 5x5	4x4
Coccidioidin	: 6x6	---
Blastomycetin	: ---	---
Paracoccidioidin	: 7x7	7x7
Kontrolle	: ---	---

3.) Präzipitationstest (Serum gegen vier Antigene geprüft)

Histoplasmin	: neg
Coccidioidin	: neg
Blastomycetin	: neg
Paracoccidioidin	: pos

Fall VII:

Frau A. R., geb. 11. 6. 1921

Soz. A.: Beruf Stanzlerin

Geograph.A.: Pat. war einmal in Spanien

A. der Tbc:

Im April 1965 trat ein starker Husten auf. Eine Röntgenaufnahme zeigte einen re. Lungenbefund. Sputum war pos.

Lungenbefund vom 26. 3. 1966:

Prod. cav. Lungen-Tbc in dem 6. Seg re, mit prod. Streuherden im li. OG.

Der MM ist bei 1 TE pos, Sputum kult. und fäberisch negativ.

Röntgen-Thoraxübersicht vom 29. 11. 1965:

Vereinzelte prod. Streuherde im li. OG. Hilus verbreitert, und im MG Verdacht auf Cavernen. Im ganzen UG streifig fleckige Verschattung.

Eigene Untersuchungen:

1.) Histoplasmin-Hauttest (1:100), abgelesen nach 48^h.

Erythem	: 6x6 mm
Induration	: 6x6 mm
Kontrolle	: neg

2.) Hauttestung mit vier Antigenen (1:100), abgelesen nach 48^h.

<u>(in mm)</u>	<u>Erythem</u>	<u>Induration</u>
Histoplasmin	: 7x7	7x7
Coccidioidin	: ---	---
Blastomycetin	: ---	---
Paracoccidioidin	: ---	---
Kontrolle	: ---	---

3.) Präzipitationstest (Serum gegen vier Antigene geprüft):

Histoplasmin	: neg
Coccidioidin	: neg
Blastomycetin	: neg
Paracoccidioidin	: neg

Fall VIII:

Frau M. W., geb. 11. 2. 1907

Geograph.A.: Pat. war nie außerhalb Deutschlands gewesen.

Diagnose:

Bilaterale, vorwiegend linksseitige prod. indurat. kleincavernisierte Spitzen- und Obergeschoß-Tbc.

A. Der Tbc:

1943 wurde anlässlich einer Schirmbilduntersuchung eine Lungen-Tbc festgestellt.

Lungenbefund:

Lungengrenzen bds. kaum atemverschieblich. Kopfschall sonor; Giemen und Brummen.

Thorax-Röntgen-Übersicht vom 12. 1. 1966:

Gering Pleurakuppenschwielen bds. In beiden Spitzen- und Oberfeldern, vorwiegend li. im ersten vord. ICR vermehrte gut abgesetzte Fleckenzeichnung, re. teils von Bohnengröße, li. in Höhe des zweiten vord. ICR findet sich ein unscharf begrenzter, Marktstückgroßer Trübungsbezirk mit zentraler Einschmelzung. Lungenfelder transparent; vermehrte Bronchialzeichnung bds. Vorwiegend streifige Ausläufer in die UF erkennbar.

Diagnostik :

Der MM war bei 10 TE pos. Alle Sputumuntersuchungen auf Tb B blieben kulturell (3x) und färbereich (11 x) negativ.

Eigene Untersuchungen:

- 1.) Histoplasmin-Hauttest (1: 100), abgelesen nach 48^h.

Erythem	: 10x10 mm
Induration	: 5x5 mm
Kontrolle	: neg

- 2.) Hauttestungen mit vier Antigenen (1: 100), abgelesen nach 48^h.

<u>(in mm)</u>	<u>Erythem</u>	<u>Induration</u>
Histoplasmin	: 8x8	6x6
Coccidioidin	: ---	---
Blastomycetin	: ---	---
Paracoccidioidin	: 4x4	---
Kontrolle	: ---	---

- 3.) Präzipitationstest (Serum gegen vier Antigene geprüft):

Histoplasmin	: neg
Coccidioidin	: neg
Blastomycetin	: neg
Paracoccidioidin	: neg

46 der 1005 getesteten Patienten zeigten eine verdächtige Reaktion auf den Histoplasmin-Hauttest; 29 davon waren männlich, 17 weiblich. Wie oben schon erwähnt, werden als verdächtig angesehen, wenn entzündliche Knötchenbildungen mit einem Durchmesser unter 5 mm auftreten.

Eine Sputumuntersuchung auf Tbe fehlte bei 14 Patienten dieser Gruppe; bei den übrigen 32 Erkrankten waren 12 im Sputum-Befund positiv, 20 negativ. 22 Patienten hatten einen tuberkulösen Lungenbefund, 14 eine pathologische Lungenveränderung anderer Ursache, und bei 10 Kranken war die Pulmo verdächtig.

Keiner der 38 Patienten, die 12 Jahre und darunter alt waren, erbrachte eine verdächtige Reaktion.

D) Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Unsere Testungen ergaben bei acht von 1005 Patienten (0,8%) einen positiven Histoplasmin-Hauttest. Fünf der acht mit Histoplasmin positiv reagierenden Fälle (s. Krankenblattauszüge von Fall II, III, IV, VII und VIII) zeigten bei der nachfolgenden Kontrolltestung mit den vier Antigenen

Coccidioidin
Histoplasmin
Blastomycetin
Paracoccidioidin

die stärkste Reaktion auf das Histoplasmin. Wir können auf Grund dieses Ergebnisses eine Infektion mit einem verwandten Pilz ausschließen. Diese 5 Patienten müssen demnach zu irgendeinem Zeitpunkt ihres Lebens mit dem Histoplasma-Erreger in Berührung gekommen sein, wobei in dem Fall II auf Grund des Ausfalles des Präzipitationstestes, eine erst kurz zurückliegende Infektion anzunehmen ist.

Dieser Test wird, wie vorher erwähnt, 1-3 Wochen nach der Infektion positiv und kann dann 5-8 Monate nachweisbar bleiben. Da hier die serologische Reaktion nur schwach positiv war, wird man annehmen können, daß sich die Infektion bereits im Abklingen befand. Der negative Ausfall des Präzipitationstests bei den übrigen 4 Fällen dieser Gruppe besagt lediglich, daß keine akute Infektion vorlag.

In den Fällen I und VI zeigte nun die vergleichende Hauttestung mit den vier Antigenen, daß die Reaktion mit dem Histoplasmin im Fall I ungefähr gleich stark, im Fall VI schwächer als die mit Paracoccidioidin war. Bei diesen beiden Kranken war der Präzipitationstest mit Paracoccidioidin eindeutig positiv.

Hier spricht also der serologische Befund nicht für Histoplasmose, sondern für eine Infektion mit der Paracoccidioides brasiliensis. Es ist allerdings sehr fraglich, ob man diese Aussage wirklich machen kann, da dieser Pilzstamm bisher nur in Südamerika gefunden wurde. MANYCH (31), der bei seinen Testungen in der CSSR unter 2007 Lungenkranken 5x eine positive Paracoccidioidinreaktion fand, erklärt dieses Ergebnis damit, daß hier vielleicht eine Infektion mit einem anderen, noch unbekannten Pilzstamm vorliegt (mündl. Mitteilung von MANYCH) (46). Der nach einer solchen Infektion entstehende Antikörper würde dann im Rahmen einer Kreuzreaktion mit dem Paracoccidioidin reagieren. Freilich ganz auszuschließen ist es nicht, daß dieser Erreger auch in Europa vorkommt. Entsprechende Untersuchungen sind u.W. diesbezüglich in Europa auch noch nicht gemacht worden.

Schwer zu deuten ist die Reaktion des Patienten Fall Nr. V. Hier war der Histoplasmin-Hauttest am stärksten von allen 1005 Testungen. Im Präzipitationstest war allerdings die Reaktion mit Histoplasmin negativ, mit Coccidioidin jedoch positiv. Ein Hauttest mit Coccidioidin konnte jedoch nicht mehr durchgeführt werden, da der Patient diesen ablehnte. Es ist uns auch nicht gelungen, ihn nach seiner

Entlassung aus der Lungenheilanstalt nochmals zur Testung zu bringen. Es steht also hier die Frage offen, ob der Intradermaltest mit dem Antigen Coccidioidin noch stärker ausgefallen wäre als mit dem Histoplasmin. Wäre das der Fall, dann müßte man hier eine Coccidioidin-Infektion annehmen. Dann wäre es aber bemerkenswert, daß selbst ein so starker Ausfall des Histoplasmin testes als Kreuzreaktion gegenüber einem verwandten Antigen zu werten ist.

Die geographische Anamnese ergab bei allen acht Patienten, die positiv auf das Histoplasmin reagierten, außer dem Fall VIII, einen Auslandsaufenthalt in europäischen Staaten, aus denen Berichte über das Vorkommen histoplasminempfindlicher Personen vorliegen. Ob dies nun heißt, daß der Erreger in diesen Ländern endemisch ist, können wir nicht beantworten, da diese Frage noch nicht untersucht wurde.

Eine Ausnahme bildet Italien, wo im Jahre 1964 der Erreger aus Bodenproben isoliert werden konnte (51). In Deutschland fehlen unseres Wissens ebenfalls diesbezügliche Untersuchungen.

Da jedoch keiner der Patienten, die positiv auf Histoplasmin reagierten, einen Aufenthalt außerhalb Europas angab, wird man annehmen können, daß Histoplasma capsulatum auch auf unserem Kontinent vorkommen muß. Es könnte also auf solchen Reisen eine Infektion erfolgt sein.

Verdächtige Reaktionen im Sinne der Definition auf Seite 15 traten bei 46 der getesteten Krankenhausinsassen auf. Die geographische Anamnese ergab in vier der 46 Fälle einen außereuropäischen Aufenthalt. Ein Patient war in Nordafrika, drei in den USA. Unsere Absicht, auch bei diesen 46 Personen die Reaktion auf die vier Antigene zu prüfen, scheiterte an der Weigerung einer Großzahl der Patienten. Interessant ist die Feststellung, daß von diesen 46 Kranken 24 (52%) keinen Tbc-Lungenbefund zeigten. Dies ist ein relativ hoher Prozentsatz gegenüber der Gesamtzahl der getesteten Patienten, die keine Tbc der Pulmo auf-

wiesen (352 Fälle oder 35%).

Bei der Testgruppe der weniger als Zwölfjährigen, es waren 38 Kinder, zeigte keiner eine positive oder verdächtige Reaktion. Alle Patienten dieser Gruppe hatten einen Tbc-Lungenbefund. Hätten wir hier eindeutig positive Ergebnisse gehabt, dann wäre die Vermutung, daß die Histoplasmose in Deutschland vorkommt und erworben werden kann, gestützt worden, da bei diesen Patienten längere Auslandsaufenthalte nicht vorlagen.

Wenn wir unsere Ergebnisse mit denen anderer Reihenuntersuchungen vergleichen, so können wir hierfür die von EDWARDS und Mitarbeiter 1956 zusammengestellte Tabelle über diesbezügliche Untersuchungsergebnisse aus den Jahren 1948 bis 1955 heranziehen. Die Originaltabelle von EDWARDS (9) enthält die Untersuchungsergebnisse aus dem Welt-schrifttum. Wir haben in Tabelle II nur diejenigen Untersuchungsergebnisse aufgenommen, die sich auf das europäische Festland beziehen, und um die, uns danach bekanntgewordenen Untersuchungen bis 1966 ergänzt. Wir können danach sagen, daß unsere Ergebnisse durchaus in den Rahmen dessen passen, was man bei solchen Testungen andererseits gefunden hat. Wir stehen mit unserem Ergebnis fast gleich mit den schwedischen Autoren aus dem Jahre 1955, die bei 1000 untersuchten Krankenhauspatienten in 0,7% einen positiven Histoplasminetest nachgewiesen haben. Auch die Ergebnisse der Testungen in der Tschechoslowakei 1966, die einen positiven Prozentsatz von 1,0% ergaben, unterscheiden sich nicht wesentlich von unseren.

Im Vergleich zu dem Untersuchungsergebnis von HENNEMANN, SATTLER und SEMMLER, die im Jahre 1951 in Berlin 368 Patienten untersuchten, von denen ähnlich wie bei uns 70% aus Lungenheilanstalten stammten, und die keine positiven Tests fanden, haben wir jetzt einen kleinen Prozentsatz Histoplasmin positiver Patienten zu verzeichnen.

Tabelle II

Histoplasmin-Testungen in Europa von 1948 - 1955

Europ.-Staat	Jahr d. Testung	Art d. getest. Patientengutes	Anzahl d. getestet. Pers.	Prozents. pos. Reag.
Dänemark	1952	Allg. Bevölkerung	ca. 1500	0,0
Deutschland	1952	Tbc- u. a. Kranke	368	0,0
England	1948	Soldaten	62	0,0
	1948	Studenten	1188	0,0
	1949	Khs. Pat. (Kinder)	100	0,0
Finnland	1950	Khs. Pat.	366	0,0
Frankreich	1950	Tbc-Pat. (Kinder)	463	0,0
	1951	Kinder	283	2,9
	1952	Tbc-Pat.	162	0,0
	1954	Allg. Bevölkl.	1458	4,5
	1954	Kinder	283	0,0
	1955	Bergleute u. Kinder	574	0,2
Griechenland	1952	Kinder	859	0,2
Irland	1946	Kinder	320	0,0
Italien	1948	Tbc-Pat.	183	0,5
	1948	Allg. Bevölkl.	303	4,0
	1948	Tbc-Pat.	50	24,0
	1952	Tbc-Pat.	208	0,0
	1952	Kinder u. Khs. Pat.	928	0,1
	1953	Kinder	145	0,0
Niederlande	1948	Allg. Bevölkl. einige	100	0,0
Norwegen	1951	Khs. Pat. u. Betreuer	1074	5,0
Österreich	1951	Khs. Pat.	207	0,3
Polen	1952	Khs. Pat.	100	0,0
	1952	Kinder	552	0,2
Portugal	1954	Rekruten	955	0,0
Rumänien	1952	Allg. Bevölkl.	5000	0,0
Spanien	1952	Rekrut. u. Studenten	403	7,7
	1952	Studenten	2135	0,0
Schweden	1952	Khs. Pat. (Kinder)	209	0,0
	1955	Khs. Pat.	1000	0,7
Schweiz	1948	Rekruten	585	0,0
	1948	Khs. Pat.	180	1,1
	1950	Kinder	110	0,0
	1952	Studenten	1548	0,0
Tschechoslow.	1952	Kinder	989	0,0
	1952	Kinder	386	0,0

Histoplasmin-Testungen in Europa von 1956 - 1966^x

Literat.	Staat	Jahr	Patienten	Anzahl	Pos. Prozents.
61	Ungarn	1958	Kinder	395	1,8
63	CSSR	1960	Pat. aus Dermat.		
			Abt.	600	0,2
30, 31	CSSR	1960-64	Lungen-Kranke	2007	1,0

^xIn Italien wurden 1958 (Prella M., Rescigno A.: Arch. Fisiol. (Napoli) 13: 598, 1958.) und 1965 (Sotgiu G., Mazzoni A.: Atti della Accademia delle Scienze dell'Istituto di Bologna 252 Serie XII Tomo I. 62-67, 1965) ebenfalls Testungen durchgeführt, die dann dort veröffentlicht wurden. Die Arbeiten waren uns aber nicht zugänglich.

Es erscheint kühn, daraus den Schluß zu ziehen, daß es in den vergangenen 15 Jahren zu einer gewissen Zunahme solcher Patienten im Berliner Raum gekommen sei. Allerdings muß man bedenken, daß die starke Fluktuation, die in den letzten Jahren durch den vermehrten Reiseverkehr ins Ausland eingesetzt hat, auch die Infektionsmöglichkeiten für breitere Bevölkerungsschichten erhöhte.

Ob der Erreger sogar in Deutschland und in unserer engeren Heimat Fuß gefaßt hat, ist ebenfalls nicht zu sagen. Bisher ist keine Isolierung erfolgt, sind aber auch keine systematischen Untersuchungen angestellt worden. Denkbar wäre es, wie es das Beispiel in Italien zeigt.

E. Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die Geschichte und Epidemiologie der Histoplasmose, wird auf die Möglichkeiten ihrer diagnostischen Erfassung eingegangen. Die Bedeutung des Histoplasmin-Hauttestes und des Präzipitationstestes wird besonders betont. Von der Tatsache ausgehend, daß in Deutschland systematische Reihenuntersuchungen auf Histoplasmose mittels des Histoplasminhauttestes bisher nur einmal, und bei einem relativ kleinen Kollektiv erfolgte, wurden in eigener Untersuchung 1005 Personen, überwiegend Lungentuberkulosekranke mit dem Histoplasmin getestet. Acht positive Reaktionen wurden gefunden, wobei fünf auf Grund von vergleichenden Testungen mit Blastomycetin, Coccidioidin und Paracoccidioidin der Histoplasmose zugeordnet werden konnten. In einem Fall sprach der Ausfall des Präzipitationstestes für eine frische Infektion.

Abschließend wird die Frage nach dem Ursprung der Infektion der Histoplasminpositiven Patienten diskutiert. Es muß dabei offen bleiben, ob solche Infektionen auf Reisen im Ausland oder im Inland erworben wurden.

F) Literaturverzeichnis

- Aronson, J.D., Saylor, E.J., Parr: Relationship of Coccidioidomycosis to calcified pulmonary nodules. Arch.Path. 34:31-43, 1942
- Baum, G.L. (referiert) : Sweany, H.C. - Histoplasmosis + Charles C. Thomas, Publisher, Illinois, USA 14-39, 1960
- Behrend, H., W.Hort, D.Janke: Über das Krankheitsbild der Histoplasmosen. Z.klin.Med. 157:291-330, 1962
- Brandsberg, J.W., F.E.Tosh, M.L.Furcolow: Concurrent infection with Histoplasma capsulatum and Blastomyces dermatitidis. New Engl.J.Med. 270:874-877, 1964
- Christie, A., J.C.Peterson: Pulmonary calcification in negative reactors to tuberculin. Am.J.Pub.Health 35:1131-1147, 1945
- Christie, A., Peterson: Pulmonary calcification and sensitivity to histoplasmin, tuberculin, haplosporangin. J.amer.med.Ass. 131:658-660, 1946
- da Rocha-Lima, H.: Beitrag zur Kenntnis der Blastomykosen, Lymphangitis epizootica und Histoplasmosis. Zentralbl.Bakt. 67:233-249, 1912-1913
- De Monbreun, W.A.: Cultivation and cultural characteristics of Darling's Histoplasma capsulatum. Am.J.Trop.Med. 14:93-125, 1934
- Edwards, P.Q., J.H.Klaer: World-wide geographic distribution of histoplasmin sensitivity. Am.J.Trop.Med.and Hyg. 5:235-257, 1956
- Emmons, C.W.: Histoplasmosis: animal reservoirs and other sources in nature of pathogenic fungus, Histoplasma. Am.J.Publ.Health 40:436-440, 1950
- Emmons, C.W.: The significance of saprophytism in the epidemiology of the mycoses. Tr.New York Acad.of Sc., Ser.II, 17:157-166, 1954
- Ettmann, I.K., W.D.Sutliff: Roentgenographic manifestations of pulmonary histoplasmosis. Classified according to clinical types. Dis.Chest 43:587-593, 1963
- Fischedick, O.: Der vergrößerte Lungenhilus. Z.ärztl.Fortbild., 7:551-561, 1965

- 14 Furcolow, M.L., R.H. High, M.F. Allen: Some epidemiological aspects of sensitivity to histoplasmin and tuberculin. Publ. Health Rep. 61:1132-1144, 1946
- 15 Furcolow, M.L., P. Ney: Epidemiologic aspects of Histoplasmosis. Am. J. Hyg. 65:264-270, 1957
- 16 Furcolow, M.L.: Epidemiology of Histoplasmosis. Histoplasmosis, Ch. c. Thomas, Publisher. Illinois, USA 113-148, 1960
- 17 Furcolow, M.L., J. Schubert, F.E. Tosh, J.L. Doto, H.J. Lynch jr.: Serologic evidence of histoplasmosis in sanatoriums in the U.S. J. Am. Med. Ass. 180:109-114, 1962
- 18 Furcolow, M.L.: Tests of immunity in histoplasmosis. New Engl. J. Med. 268:357-361, 1963
- 19 Gens, H.: Kryptokokkose. Handb. d. KK., Hrg. Opitz, H. u. F. Schmid 5:1109-1113, 1964
- 20 Greendyke, R.M., G.L. Emerson: Occurrence of Histoplasma in solitary pulmonary nodules in a non-endemic area. Am. J. Clin. Path. 29:36-42 1958
- 21 Heiner, D.C.: Diagnosis of histoplasmosis using precipitin reactions in agar gel. Pediatrics 22:616-627, 1958
- 22 Heiner, D.C.: The precipitin test in human histoplasmosis. Public Health Monograph 39:129-131, 1956
- 23 Hennemann, H.H., L. Sattler, U. Semmler: Untersuchungen über Tuberkulinf- und Histoplasminempfindlichkeit bei Erwachsenen. Z. f. d. ges. Inn. Med. 7:326-331, 1952
- 24 Histoplasmosis Cooperative Study: Frequency of Histoplasmosis among Adult Hospitalized Males. Am. Rev. Resp. Dis., 84:663-668, 1961
- 25 Klite, P.D.: The interpretation of agar-gel precipitin reactions in histoplasmosis. J. of Lab. and Clin. Med. 5:770-787, 1965
- 26 Koller, F., H. Kuhn: Über Histoplasmose. Schweiz. Med. Wschr., 44:1077-1080, 1948
- 27 Leichtentritt, B.: Histoplasmosis- eine Erinnerung und ein Ausblick. Mschr. f. Kinderheilk., 108:Heft 3:89-91, 1960

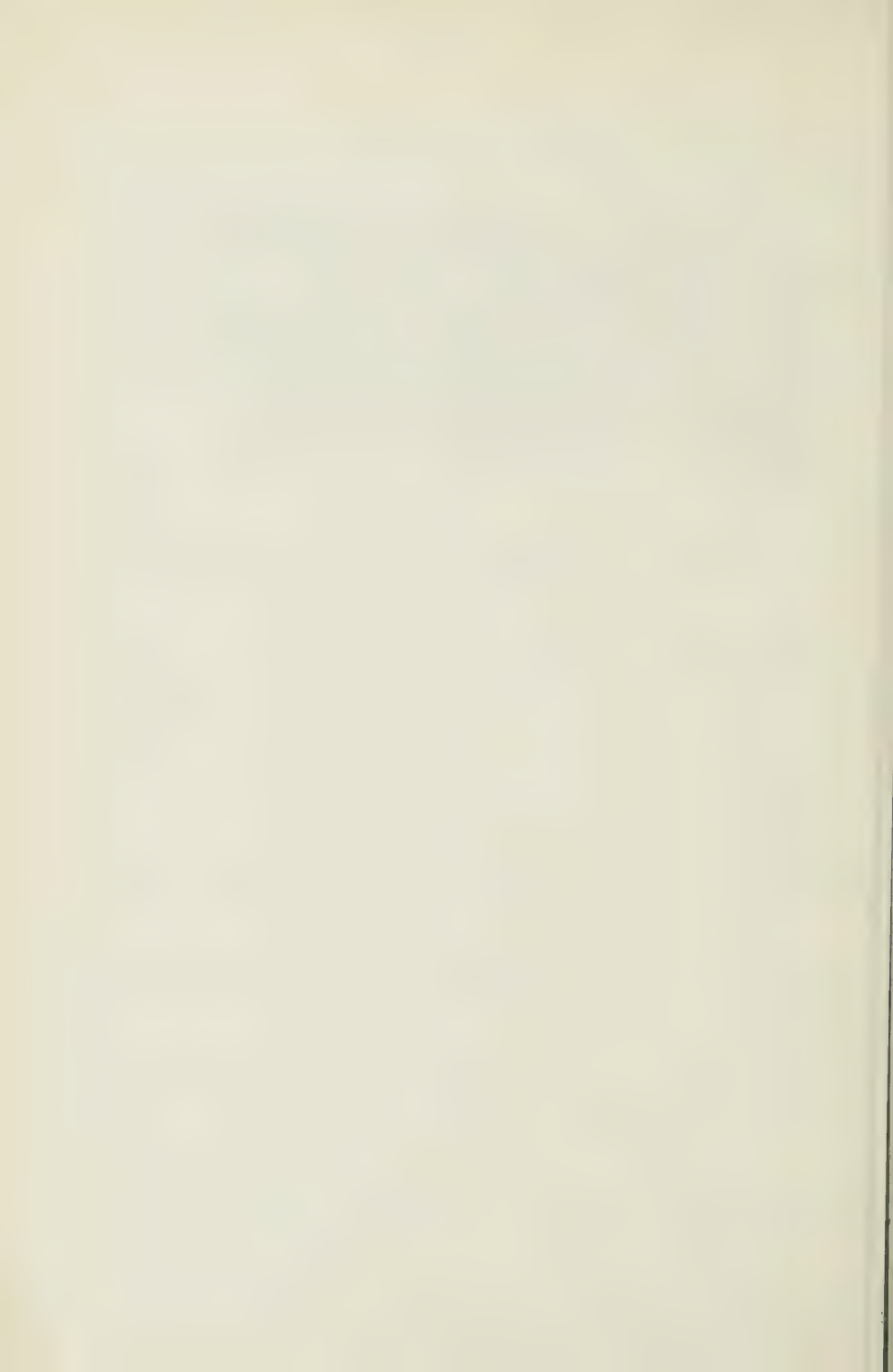
- 8 Leichtentritt, B.: Histoplasmose. Handb.d.KK., Hrag. Opitz, H.u.F. Schmid, 5:1091-1109, 1964
- 9 Loosli, C.G.: Histoplasmosis. Some clinical, epidemiological and laboratory aspects. Med.Clin.North Am., 39:171-199, 1955
- 10 Manych, J.: Results of testing with histoplasmin, coccidioidin, blastomycetin and paracoccidioidin in Czechoslovak tuberculosis sanatoria. J.of Hyg., Epidem., Microbiol. and Immunology, 7:495-500, 1963
- 11 Manych, J.: Critical study of positive histoplasmin, coccidioidin, blastomycetin and paracoccidioidin skin allergy tests in Czechoslovakia. J.of Hyg., Epidem., Microbiol. and Immunology, 10:361-372, 1966
- 12 Mays, E.E., J.A.Hawkins, L.B.Kuhn: The clinical usefulness of fungal serologic testing. Dis.Chest, 46:205-210, 1964
- 13 Murdock, W., R.E.Travis, W.D.Sutliff, L.Ajello: Acute pulmonary histoplasmosis after exposure to soil contaminated by starling excreta. Am.Med.Ass., 179:73-75, 1962
- 14 Palmer, C.E.: Non-tuberculous pulmonary calcification and sensitivity to histoplasmin. Pub.Health Rep., 60:513-520, 1945
- 15 Palmer, C.E.: Geographic differences in sensitivity to histoplasmin among student nurses. Pub.Health Rep., 61:475-487, 1946
- 16 Palmer, C.E., P.Q.Edwards: The dose of histoplasmin H-42 for skin testing. Am.Rev.Tuberc., 77:546-550, 1958
- 17 Palmer, C.E., P.Q.Edwards: The histoplasmin skin test. Histoplasmosis, Ch.C. Thomas, Publisher. Illinois, USA 189-210, 1960
- 18 Parsons, R.J., C.J.Zarafonitis: Histoplasmosis in man: Report of 7 cases and a review of 71 cases. Arch.Int.Med. 75:1-23, 1945
- 19 Perkins, R.L., S.Saslaw, S.A.Ockner: Migration histoplasmosis. Ann. inaternal Med. 57:363-372, 1962
- 20 Pine, L.: Morphological and physiological characteristics of histoplasma capsulatum. Histoplasmosis, Ch.C.Thomas, Publisher. Illinois, USA 40-75, 1960
- 21 Richert, J.H., Ch.C.Campbell: The significance of skin and serologic tests in the diagnosis of pulmonary residuals of histoplasmosis. Am.Rev.Resp.Dis., 86:381-384, 1962

- 42 Salfelder, K.: Zur Differentialdiagnose der Histoplasmose. Z.f. Tropenmed. u. Parasitologie, 4:453-469, 1960
- 43 Salfelder, K.: Fatal case of erythema nodosum and histoplasmosis. Mycopath. et Mycologia Applicata, 4:315-331, 1964
- 44 Seeliger, H.P.R.: Fragen aus der Praxis. Dtsch. med. Wschr., 80. Jahrgang 327, 1955
- 45 Serviansky, B., J. Schwarz: Calcified intrathoracic lesions caused by histoplasmosis and tuberculosis. Am. J. Roentgenol., 77:1034-1041, 1957
- 46 Shima, S., I. Ozeki, M. Matsumoto, S. Hibino: Histoplasmin sensitivity investigation in Japan. Dis. Chest, 46:692-698, 1964
- 47 Sigrest, M. L., F. L. Lums, G. D. Campbell, J. F. Busey, F. Allison jr.: Effect of diagnostic skin testing on antibody levels for histoplasmosis. New Engl. J. Med., 269:390-394, 1963
- 48 Silverman, F. N.: Roentgenographic aspects of histoplasmosis. Histoplasmosis, Ch. C. Thomas, Publisher, Illinois, USA 337-381, 1960
- 49 Simeonov, L. H.: Can BCG vaccination induce skin hypersensitivity to histoplasmin? Am. Rev. Resp. Dis., 6:927-928, 1965
- 50 Smith, C. E.: Coccidioidomycosis. M. Clin. North Am., 27:790-807, 1941
- 51 Sotgiu, G., A. Mazzoni, A. Mantovani, L. Ajello, J. Palmer: Histoplasma capsulatum: Occurrence in soil from the Emilia-Romagna region of Italy. Science, 3658:624, 1965
- 52 Sweany, H. C., D. Gorelick, C. Collier, L. Jones: Pathologic and some diagnostic features of histoplasmosis in patients entering a Missouri hospital. Dis. Chest, 42:1-15, 1962
- 53 Schwarz, E.: Regional roentgen manifestations of histoplasmosis. Am. J. Roentgenol., 87:865-74, 1962
- 54 Schwarz, J., G. L. Baum: Histoplasmosis, 1962. Arch. Intern. Med., 111:710-718, 1963
- 55 Schwick, G., K. Störko: Qualitative und quantitative Plasmaprotein-Bestimmung durch Immunpräzipitation. Lab. Blätter f. d. med. Diagnostik, Behringwerke, Mai 1964
- 56 Van Pernis, P. A., M. E. Benson, P. H. Hollinger: Specific cutaneous reaction with histoplasmosis. J. Am. Med. Ass., 117:436-437, 1941

- 57 Walls, K., M. L. Furcolow, P. H. Lehan: Histoplasmosis as a problem in tuberculosis sanatoriums throughout the U.S.. J. Lab. and Clin. Med., 51:266-270, 1958
- 58 Wier, J. A., F. J. Curry: Histoplasmosis. A review of one hundred consecutively hospitalized patients. Am. Rev. Tuberc., 77:749-763, 1958
- 59 Wiggins, G. L., Schubert, J. H.: Relationship of histoplasmin agar-gel bands and complement-fixation titers in histoplasmosis. J. of Bacteriology, 3:589-596, 1965
- 60 Zeidberg, L. D., L. Ajello, A. Dillon, L. C. Runyon: Isolation of histoplasma capsulatum from soil. Am. J. Pub. Health, 42:930-935, 1952



An dieser Stelle sei Herrn Professor Dr.H.Teller für die Themenstellung und die freundliche Überwachung der Arbeit herzlich gedankt. Ebenso möchte ich Herrn Dr.J.Manych am Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie in Prag, CSSR meinen besonderen Dank für die Ausführung der Agar-Präzipitations Reaktionen aussprechen. Mein Dank gilt auch den Ärztlichen Direktoren der Kliniken für Lungenkranke Havelhöhe und Heckeshorn Dr.K.Unholtz und Professor Dr.K.L.Radenbach für die Erlaubnis, den Hauttest in den Kliniken durchzuführen.



Lebenslauf :

Am 21.8.1940 wurde ich in Berlin als Sohn des Arztes Dr. med. A. Schmidt-Burbach und seiner Ehefrau Charlotte Schmidt-Burbach, geb. Jankovits geboren. Ich wurde im katholischen Glauben erzogen. 1961 legte ich das Abitur beim Senator für Volksbildung in Berlin ab. Das Vorphysikum und Physikum absolvierte ich in Heidelberg und Berlin mit der Note gut. Meine Famulaturen legte ich an der inneren Abteilung des Auguste-Viktoria- Krankenhauses und des Krankenhauses Toussaint ab.

Am 22. August 1967 begann ich mit dem medizinischen Staatsexamen, das ich am 25. März 1968 mit der Note gut bestand.

In 1914, the first year of the war, the
 German government had to pay out a large
 sum of money for the purchase of food and
 other necessities for the army and the
 population. This was done by issuing
 bonds and by increasing the taxes on
 the wealthy. The government also had to
 borrow money from foreign countries.
 In 1915, the government had to pay out
 a large sum of money for the purchase of
 food and other necessities for the army
 and the population. This was done by
 issuing bonds and by increasing the taxes
 on the wealthy. The government also had
 to borrow money from foreign countries.
 In 1916, the government had to pay out
 a large sum of money for the purchase of
 food and other necessities for the army
 and the population. This was done by
 issuing bonds and by increasing the taxes
 on the wealthy. The government also had
 to borrow money from foreign countries.
 In 1917, the government had to pay out
 a large sum of money for the purchase of
 food and other necessities for the army
 and the population. This was done by
 issuing bonds and by increasing the taxes
 on the wealthy. The government also had
 to borrow money from foreign countries.
 In 1918, the government had to pay out
 a large sum of money for the purchase of
 food and other necessities for the army
 and the population. This was done by
 issuing bonds and by increasing the taxes
 on the wealthy. The government also had
 to borrow money from foreign countries.

